

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Mai 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/34200 A2

| | | |
|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ^{7:} | A61K | [DE/DE]; Galenberger Weg 9, 56653 Wehr (DE). |
| (21) Internationales Aktenzeichen: | PCT/EP01/12068 | THEOBALD, Frank [DE/DE]; Eifelstrasse 65, 53498 Bad Breisig (DE). |
| (22) Internationales Anmeldedatum: | 18. Oktober 2001 (18.10.2001) | (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter ; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE). |
| (25) Einreichungssprache: | Deutsch | (81) Bestimmungsstaaten (<i>national</i>): JP, KR, US. |
| (26) Veröffentlichungssprache: | Deutsch | (84) Bestimmungsstaaten (<i>regional</i>): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). |
| (30) Angaben zur Priorität: | 100 53 375.2 27. Oktober 2000 (27.10.2000) DE | Veröffentlicht: |
| (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): | LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE). | — ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts |
| (72) Erfinder; und | | Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen. |
| (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): | DEGEN, Anja | |



(54) **Title:** TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS COMPRISING PHOTOSENSITIVE ACTIVE SUBSTANCES

(54) **Bezeichnung:** TRANSDERMALE THERAPEUTISCHE SYSTEME MIT LICHTEMPFINDLICHEN WIRKSTOFFEN

WO 02/34200 A2

(57) **Abstract:** The invention relates to transdermal therapeutic systems (TTS) whose structure consists of a polymer matrix, which contains active substances, and of a backing layer. The inventive systems comprise a content of at least one photosensitive active substance and are characterized in that said TTS contain at least one colorless substance. The colorless substance absorbs light in the UV region, does not have any inherent pharmacological action, is dispersed or dissolved in the polymer matrix of the TTS, and/or is homogeneously distributed in the backing layer of the TTS.

(57) **Zusammenfassung:** Transdermale therapeutische Systeme (TTS), deren Aufbau eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rückschicht umfaßt, mit einem Gehalt an mindestens einem lichtempfindlichen Wirkstoff, sind dadurch gekennzeichnet, daß die genannten TTS mindestens eine im UV-Bereich absorbierende, farblose Substanz enthalten, die keine eigene pharmakologische Wirkung aufweist, und die in der Polymermatrix des TTS dispergiert oder gelöst ist und, und/oder die in der Rückschicht des TTS homogen verteilt ist.

Transdermale therapeutische Systeme mit lichtempfindlichen Wirkstoffen.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft transdermale therapeutische Systeme (TTS), die lichtempfindliche Wirkstoffe enthalten. Insbesondere betrifft die Erfindung TTS, die ein transparentes oder farblos-transparentes Aussehen haben.
- 10 Verschiedene pharmazeutisch wirksame Substanzen, z. B. Nicotin oder Nifedipin, weisen eine hohe Lichtempfindlichkeit auf. Bei Arzneimittelzubereitungen, die solche lichtempfindliche Wirkstoffe enthalten, kann es unter Einwirkung des Tages- bzw. Sonnenlichts zu einer photochemischen Zersetzung des Wirkstoffs und infolgedessen zu einer signifikanten Verringerung des Wirkstoffgehalts kommen, wenn die Wirksubstanzen während der Lagerung der Zubereitungen bis zum Zeitpunkt der Applikation, oder während der Applikationsdauer, nicht vor Lichtzutritt geschützt werden.
- 15
- 20 Bei den klassischen Applikationsformen, wie z. B. oralen, parenteralen oder konjunktival zu applizierenden Darreichungsformen, wird eine ausreichende Stabilität gegen Lichteinwirkung meist bereits dadurch erhalten, daß eine geeignete Primär- oder Sekundärverpackung gewählt wird, die den Zutritt von Tageslicht zum Wirkstoff verhindert. Da zwischen der Entnahme der Zubereitung aus der Verpackung und ihrer Verabreichung in der Regel nur ein kurzer Zeitraum liegt, ist eine Zersetzung des Wirkstoffs infolge von
- 25
- 30 Lichteinwirkung bei diesen Arzneiformen weitgehend ausgeschlossen. Falls eine längere Applikationsdauer erforderlich ist, wie z. B. bei der Anwendung von Infusionslösungen, so erfolgt die Applikation meist stationär, wobei eingefärbte oder sekundärverpackte Infusionsflaschen verwendet

werden können, um die lichtempfindlichen Wirkstoffe vor Zersetzung zu schützen.

Die genannten Maßnahmen sind in der Regel ausreichend, um die Stabilität des zu applizierenden Wirkstoffs während der 5 Lagerung bzw. während der Applikationsdauer zu gewährleisten.

Von diesen klassischen Applikationsformen unterscheiden sich allerdings die transdermalen therapeutischen Systeme 10 (TTS). Diese stellen mit Wirkstoff beladene Systeme dar, wobei die Wirkstoffe in selbstklebenden oder nichtselbstklebenden Polymeren unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung enthalten sind. Die enthaltenen Wirkstoffe werden kontinuierlich über einen längeren Zeitraum an die Haut des 15 Patienten abgegeben, d. h. ein TTS wird auf die Haut appliziert und verbleibt dort für einen längeren Zeitraum, beispielsweise einige Stunden bis mehrere Tage.

Infolgedessen ist der Wirkstoff bei den genannten Applikationsformen (TTS) auch während der Applikationsdauer, abhängig vom jeweiligen Applikationsort, mehr oder weniger stark dem Tageslicht ausgesetzt und kann während seiner Applikationsdauer einen signifikanten, nicht vernachlässigbaren Wirkstoffverlust erfahren. Dies kann im Extremfall, 25 beispielsweise bei besonders lichtempfindlichen Wirksubstanzen, zum Unterschreiten der therapeutisch notwendigen Wirkstoffzufuhr führen und damit den Therapieerfolg gefährden.

Bei auf dem Markt befindlichen TTS, die lichtempfindliche Wirkstoffe enthalten, wird das Problem in der Regel dadurch gelöst, daß eine aluminisierte oder lackierte Abdeckfolie verwendet wird. Diese bildet die Rückschicht des Systems und bedeckt die wirkstoffhaltige Matrix nach außen hin, so 35 daß der Zutritt des Tageslichts zur wirkstoffhaltigen Ma-

trix minimiert wird und dadurch der Wirkstoff vor der Zersetzung durch Sonnenlicht geschützt wird.

Beispielsweise wird in DE-A1-199 12 623 vorgeschlagen, zur
5 Verbesserung der Stabilität lichtempfindlicher TTS diese mit eingefärbten Kunststofffolien als Abdeckfolien auszustatten.

10 Diese Methode des Lichtschutzes unter Verwendung aluminierte, lackierter oder eingefärbter Abdeckfolien kann jedoch in einigen Fällen unerwünscht sein oder zu Problemen oder Nachteilen führen.

15 Die Einfärbung oder Aluminisierung von hochflexiblen Kunststofffolien ist in der Regel schwierig und bietet keinen zuverlässigen Lichtschutz, da infolge von Dehnung der Folie Risse in der Farbschicht oder in der Aluminiumbedampfungs- schicht entstehen können, die partiell den Eintritt von Licht in die wirkstoffhaltige Polymermatrix ermöglichen und damit zum Abbau des Wirkstoffs in der Matrix führen können.

20 Als Alternative zu eingefärbten oder aluminiumbeschichteten Abdeckfolien bieten sich flexible, eingefärbte Gewebe an, die zuweilen hochelastisch sein können. Sie weisen jedoch den Nachteil auf, daß sie für eine mehrtägige Anwendung in 25 der Regel nicht geeignet sind, weil sie den dabei auftretenden Umwelteinflüssen, insbesondere beim Duschen, Schwitzen, Saunabesuch etc., nicht standzuhalten vermögen.

30 Aluminisierte, lackierte oder eingefärbte Abdeckfolien haben zudem den Nachteil, daß sie optisch sehr auffallend sind und zu einer Stigmatisierung des Patienten führen können. Der Patient kann beim Tragen von TTS mit solchen Abdeckfolien als "kranke" Person erkennbar werden, was zu sozialen Ausgrenzungen und auf Seite des Patienten zu einer 35 mangelnden Compliance oder Akzeptanz führen kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, transdermal applizierbare Arzneistoffzubereitungen mit einem Gehalt an lichtempfindlichen Wirkstoffen bereitzustellen, bei welchen die Stabilität gegenüber Lichteinflüssen erhöht ist, ohne daß die vorstehend genannten Nachteile auftreten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß bei transdermalen therapeutischen Systemen (TTS), deren Aufbau eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rückschicht umfaßt, und welche einen Gehalt an mindestens einem lichtempfindlichen Wirkstoff aufweisen, mindestens eine im UV-Bereich absorbierende, farblose Substanz in der wirkstoffhaltigen Matrix homogen verteilt wird, z. B. in gelöster oder dispergierter Form, und/oder daß eine derartige Substanz in dessen Rückschicht (Abdeckfolie) homogen verteilt ist. Die im UV-Bereich absorbierende Substanz hat keine eigene pharmakologische Wirkung, d. h. sie ist selbst nicht therapeutisch wirksam.

Lichtempfindliche Wirkstoffe sind beispielsweise Nicotin, oder Wirkstoffe aus der Gruppe der Dihydropyridinderivate, z. B. Nifedipin oder Lacidipin, oder Gestagene, Vitamin B 12 und Antibiotika, sowie Salze solcher lichtempfindlicher Stoffe.

Durch die Anwesenheit einer UV-absorbierenden, farblosen Substanz wird es ermöglicht, TTS herzustellen, die eine transparente Rückschicht und/oder eine transparente Wirkstoffmatrix aufweisen, und bei denen dennoch der Schutz der lichtempfindlichen Wirkstoffe vor lichtbedingter Zersetzung gewährleistet ist. Besonders vorteilhaft ist, daß auf diese Weise TTS hergestellt werden können, die vollkommen transparent sind und deshalb während des Tragens auf der Haut wenig auffallen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn

das TTS gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform transparent und farblos ausgestaltet ist, wenn also sowohl die Rückschicht (Abdeckfolie) als auch die Polymermatrix, und gegebenenfalls weitere Schichten, transparent und farblos sind.

Als Materialien für die Abdeckfolie der erfindungsgemäßen TTS werden vorzugsweise transparente Folien aus Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Ethylen-Vinyl-Acetat, Polyethylenterephthalat (PET) oder Mischungen solcher Polymere verwendet.

Die wirkstoffhaltige Polymermatrix der erfindungsgemäßen TTS kann ein- oder mehrschichtig sein; vorzugsweise hat sie haftklebende Eigenschaften. Sie ist mit der Rückschicht (Abdeckfolie) fest verbunden bzw. bildet mit dieser ein Laminate. Die hautseitige, haftklebende Oberfläche der Polymermatrix wird üblicherweise von einer abziehbaren Schutzschicht oder Schutzfolie bedeckt, die vor der Applikation entfernt wird. Auch diese Schutzfolie kann lichtundurchlässig ausgestaltet sein.

Als Grundmaterialien für die Polymermatrix der erfindungsgemäßen TTS werden bevorzugt Polyacrylate, Polyisobutylene, Polydimethylsiloxane, Styrol-Isopren-Block-Copolymere oder Isoprenpolymere mit oder ohne synthetischen oder partial-synthetischen Polymeren verwendet.

In jedem Fall wird durch die Anwesenheit einer im UV-Bereich absorbierenden Substanz, auch UV-Absorber oder UV-Blocker genannt, bewirkt, daß der lichtempfindliche Wirkstoff vor photochemischer Zersetzung geschützt wird. Unter UV-Bereich wird der Bereich des elektromagnetischen Spektrums verstanden, der zwischen 100 nm und 400 nm liegt. Für den vorgesehenen Zweck ist es in den meisten Fällen ausreichend, wenn die UV-absorbierende(n) Substanz(en) im

Bereich von 250 nm bis 400 nm absorbieren. Bevorzugt werden solche UV-absorbierende Substanzen verwendet, die im UV-A-Bereich und/oder im UV-B-Bereich absorbieren (sogenannte UV-A-Absorber oder UV-B-Absorber).

5

Hinsichtlich der Auswahl des UV-Absorbers wird bevorzugt, daß dessen Absorptionsmaximum innerhalb desjenigen Wellenlängenbereichs liegt, durch welchen die Zersetzung des verwendeten Wirkstoffs verursacht wird.

10

Um einen Schutz vor photochemischer Zersetzung über einen breiteren UV-Spektralbereich zu erreichen, ist es vorteilhaft, wenn die erfindungsgemäßen TTS eine Kombination von mindestens zwei im UV-Bereich absorbierenden Substanzen 15 enthalten, die unterschiedliche Absorptionsmaxima aufweisen.

Grundsätzlich werden bevorzugt solche UV-Absorber eingesetzt, deren Unbedenklichkeit bei der Verwendung in Kosmetikprodukten bereits nachgewiesen wurde, oder deren Anwendung 20 auf der Haut toxikologisch unbedenklich ist.

Der gesamte Mengenanteil des/der zugesetzten UV-Absorber liegt vorzugsweise im Bereich von 1-20 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 5-10 Gew.-%, jeweils bezogen auf 25 ein TTS.

Die im UV-Bereich absorbierende(n) Substanz(en) wird/werden bevorzugt aus Gruppe ausgewählt, die p-Aminobenzoesäure und Aminobenzoesäurederivate, vorzugsweise 4-Dimethylamino-30 benzoësäure-2-ethyl-hexylester, 4-bis(polyethoxyl)amino-benzoesäure-polyethoxyethylester, sowie Zimtsäure und ihre Derivate, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäureisoamylester, 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, sowie 3-Benzyliden-bornan-2-on und Benzylidenbornan-2-on-Derivate, vorzugsweise 35 3-(4')Methylbenzyliden-bornan-2-on, 3-(4-Sulfo)benzyl-

idenbornan-2-on, 3-(4'-Trimethylammonium)benzylidenbornan-2-on-Methylsulfat, sowie Salicylsäurederivate, vorzugsweise 4-Isopropylbenzylsalicylat, Salicylsäure-2-ethylhexylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-salicylat, sowie 2,4,6-Triani-5-lin-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin, 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihre Ester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre K-, Na- und Triethanolamin (=TEA)-Salze, 2-Cyan-3,3-diphenyl-acrylsäure, Terephthaloyliden-dicampher-sulfonsäure, Butylmethoxy-dibenzoyl-methan, sowie Benzophenone oder Benzophenon-Derivate, vorzugsweise Benzophenon-3, Benzophenon-4, umfaßt.

Die Erfindung und ihre vorteilhaften Eigenschaften werden anhand des folgenden Beispiels näher erläutert.

15

Beispiel:

Es wurden zwei Formulierungen (A, B) eines lichtempfindlichen Wirkstoffs aus der Gruppe der Gestagene hergestellt, die sich in ihrer Zusammensetzung dadurch unterscheiden, daß die eine Formulierung (B) 10 Gew.-% eines UV-Absorbers enthielt, während die andere Formulierung (A) bei ansonsten gleicher Zusammensetzung keinen UV-Absorber enthielt. Beide haftklebenden wirkstoffhaltigen Laminate wurden mit einer transparenten Abdeckfolie aus PET ausgestattet, wodurch ein "TTS" erhalten wurde.

Die Zusammensetzung der Formulierung (B) ist wie folgt:
(alle Angaben in Gew.-%)

30

2,0 % Gestagen

87,6 % Acrylatpolymer

0,4 % Vernetzer

10,0 % Eusolex® 6300

35

Eusolex® 6300 (Fa. Merck, Darmstadt) ist ein öllöslicher UV-B-Absorber (3-(4-Methylenbenzyliden)-campher).

Zur Prüfung der Lichtschutzwirkung wurden beide mit PET-Folie bedeckten TTS-Formulierungen mit Xenon-Licht gemäß der ICH-Guideline "Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products" (CPMP/ICH/279/95) bestrahlt. Die Bestrahlungszeit betrug 7 h, als Bestrahlungsquelle wurde eine Xenon-Lampe verwendet.

Die verwendete Lichtquelle produziert konstruktionsbedingt eine Lichtabgabe vergleichbar mit dem D65/ID65-Emissionsstandard.

Anschließend wurde der Wirkstoffgehalt in den TTS bestimmt. Die Ergebnisse sind in FIG. 1 graphisch dargestellt.

Es zeigte sich, daß bei der TTS-Formulierung (B), welche UV-Absorber enthielt, ca. 95 % des eingesetzten lichtempfindlichen Wirkstoffs wiedergefunden werden konnte, während bei der TTS-Formulierung (A), die keinen UV-Absorber enthielt, nach der Bestrahlung lediglich 46 % der ursprünglich vorhandenen Wirkstoffmenge nachgewiesen werden konnten.

Dies zeigt, daß der erfindungsgemäß vorgeschlagene Zusatz von UV-Absorbern die photochemische Zersetzung von Wirkstoffen verhindert und es somit ermöglicht, TTS mit einem Gehalt an lichtempfindlichen Wirkstoffen als transparente TTS herzustellen und damit deren Akzeptanz oder Compliance zu verbessern.

Ansprüche

1. Transdermale therapeutische Systeme (TTS), deren Aufbau eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rückschicht umfaßt, mit einem Gehalt an mindestens einem lichtempfindlichen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten TTS mindestens eine im UV-Bereich absorbierende, farblose Substanz enthalten, die keine eigene pharmakologische Wirkung aufweist, und die in der Polymermatrix des TTS dispergiert oder gelöst ist und, und/oder die in der Rückschicht des TTS homogen verteilt ist.
2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit einer transparenten Rückschicht ausgestattet sind, wobei als Rückschicht vorzugsweise eine transparente Folie aus Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Ethylen-Vinyl-Acetat oder Mischungen solcher Polymere verwendet wird.
3. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht farblos transparent ist.
4. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das wirkstoffhaltige Reservoir transparent, bevorzugt farblos transparent ist.
5. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es insgesamt transparent ist, bevorzugt transparent und farblos.
6. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix im wesentlichen aus Polymeren hergestellt ist, die aus der Polyacrylate, Polyisobutylene, Polydimethylsiloxane, Styrol-

Isopren-Block-Copolymere, Isoprenpolymere mit oder ohne synthetischen oder partialsynthetischen Polymeren umfassenden Gruppe ausgewählt sind.

- 5 7. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie die UV-absorbierende Substanz(en) in einem Anteil von 1-20 Gew.-% enthalten, vorzugsweise von 5-10 Gew.-%.
- 10 8. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die im UV-Bereich absorbierende Substanz(en) im UV-A und/oder UV-B-Bereich absorbiert bzw. absorbieren, vorzugsweise im Wellenlängenbereich von 250-400 nm.
- 15 9. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die im UV-Bereich absorbierende(n) Substanz(en) aus Gruppe ausgewählt ist/sind, die p-Aminobenzoesäure und Aminobenzoesäurederivate, vorzugsweise 4-Dimethylaminobenzoesäure-2-ethyl-hexylester, 4-bis(polyethoxyl)aminobenzoesäure-polyethoxyethylester, sowie Zimtsäure und ihre Derivate, vorzugsweise 4-Methoxy-zimtsäureisoamylester, 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, sowie 3-Benzylidenbornan-2-on und Benzylidenbornan-2-on-Derivate, vorzugsweise 3-(4')Methylbenzyliden-bornan-2-on, 3-(4-Sulfo)benzylidenbornan-2-on, 3-(4'-Trimethylammonium)benzylidenbornan-2-on-Methylsulfat, sowie Salicylsäurederivate, vorzugsweise 4-Isopropylbenzylsalicylat, Salicylsäure-2-ethylhexylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-salicylat, sowie 2,4,6-Trianilin-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin, 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihre Ester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre K-, Na- und Triethanolamin(=TEA)-Salze, 2-Cyan-3,3-diphenyl-acrylsäure, Terephthaloyliden-dicampher-sulfonsäure, Butyl-methoxy-dibenzoyl-methan, sowie Benzophenone oder Benzophe-

non-Derivate, vorzugsweise Benzophenon-3, Benzophenon-4, umfaßt.

10. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Absorptionsmaximum der im UV-Bereich absorbierenden Substanz innerhalb desjenigen Wellenlängenbereichs liegt, durch welchen die Zersetzung des verwendeten Wirkstoffs verursacht wird.

10 11. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination von mindestens zwei im UV-Bereich absorbierenden Substanzen enthalten, die unterschiedliche Absorptionsmaxima aufweisen.

1 / 1

FIG. 1

